

PCT/JP2004/008625

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29.06.2004

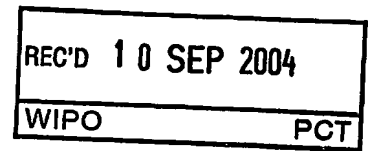
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 6月18日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-172723  
[ST. 10/C]: [JP2003-172723]

出 願 人  
Applicant(s): 明治製菓株式会社

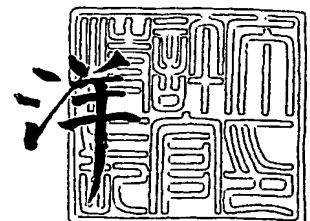


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月26日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3076275

【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1728

【提出日】 平成15年 6月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 栗飯原 一弘

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社  
薬品生産技術研究所内

【氏名】 長谷川 俊文

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 北原 進一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 渡邊 尚志

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 安藤 孝

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 澤邊 岳彦

## 【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 設楽 永紀

## 【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 渥美 國夫

## 【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

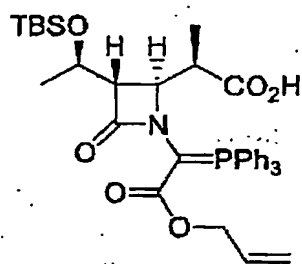
【書類名】 明細書

【発明の名称】 結晶性カルバペネム中間体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式 (I) :

【化 1】



(I)

(式中、TBSはt-ブチルジメチルシリル基を表し、Phはフェニル基を表す) の構造を示す化合物の結晶。

【請求項 2】

粉末X線回折による回折パターンを示す請求項1に記載の結晶。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-置換-1 $\beta$ -メチルカルバペネム系抗菌剤の合成中間体の結晶に関する。

【0002】

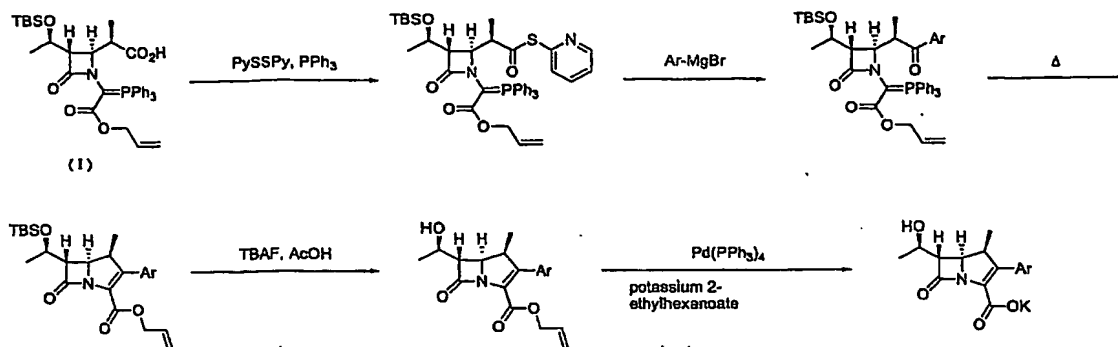
【従来の技術】

本化合物 (I) は、様々な2-置換-1 $\beta$ -メチルカルバペネム化合物に誘導される重要な中間体である。

例えば、非特許文献1に記載の下式 (スキーム1) の通り、化合物 (I) より、2-アリール-1 $\beta$ -メチルカルバペネムが合成されている。これらの化合物は、黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌などにイミペネム (IPM) より強い抗菌力を示し、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことが報告されている。

【0003】

## 【化2】



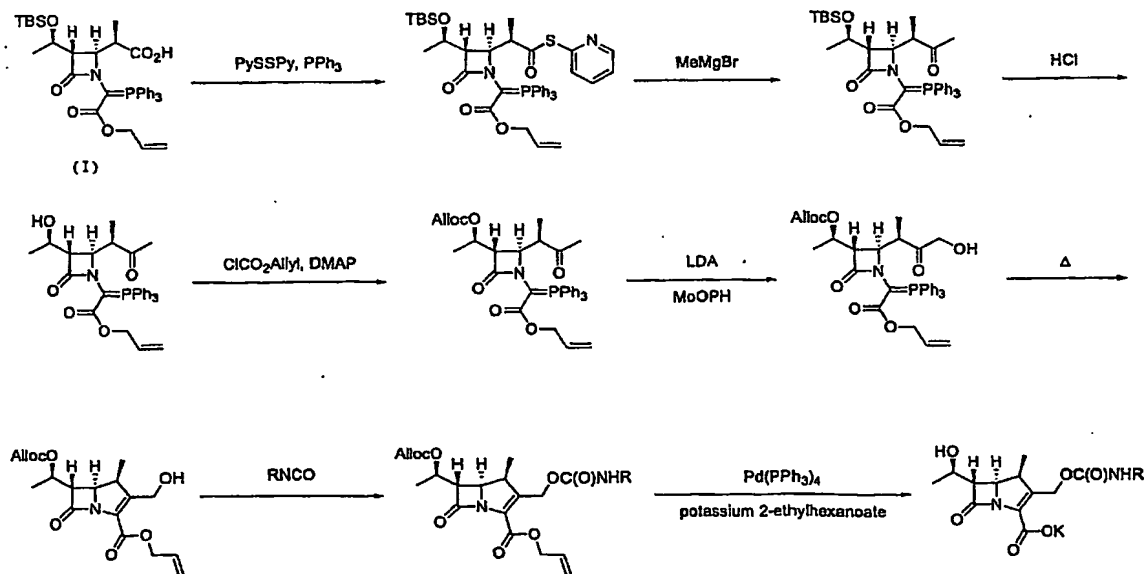
スキーム 1

## 【0004】

また、さらに非特許文献2に記載の下式（スキーム2）の通り、化合物（I）より、2-ウレイド-1βメチルカルバペナムが合成されている。これらの化合物は、腸球菌、大腸菌、肺炎桿菌などにIPMより強い抗菌力を示し、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことが報告されている。

## 【0005】

## 【化3】



スキーム 2

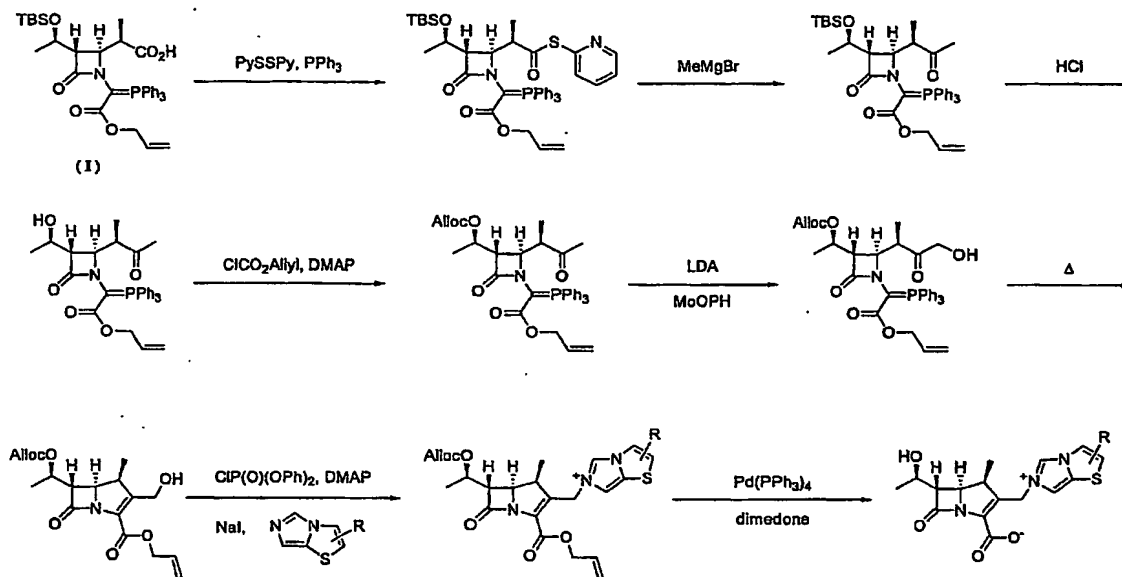
## 【0006】

また、本発明者らは、特許文献1に記載の下式（スキーム3）の通り、化合物

(I) より、2-イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウムメチル-1 $\beta$ メチルカルバペネムを合成している。これらの化合物が、MRSAを含む黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌などにIPMより強い抗菌力を示し、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことを報告している。

【0007】

【化4】



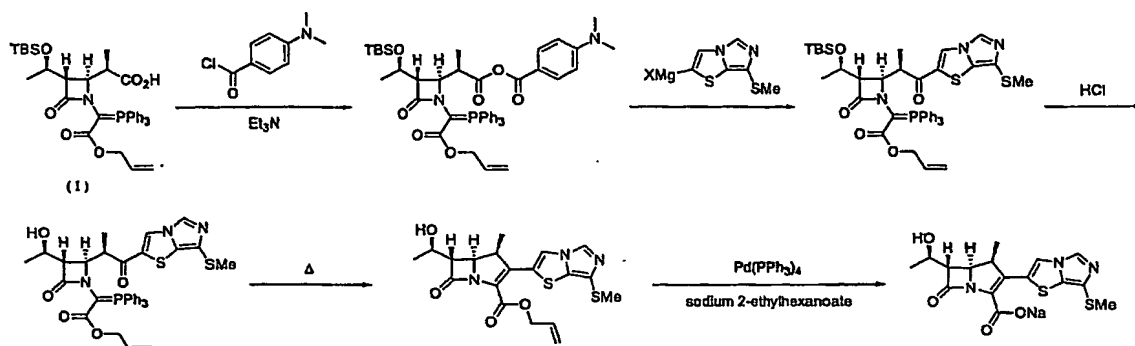
スキーム 3

【0008】

また、さらに、特許文献2に記載の下式(スキーム4)の通り2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾリル)-1 $\beta$ メチルカルバペネムを合成した。この化合物が、黄色ブドウ球菌、腸球菌、PRSPを含む肺炎球菌、アンピシリン耐性菌を含むインフルエンザ菌、モラクセラカタラーリス菌などにIPMより強い抗菌力を示し、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことを報告している。

【0009】

## 【化 5】



スキーム 4

## 【0010】

化合物 (I) は非特許文献 1 に構造と合成法が開示されているが、light brown thick oilとの記載があり、結晶体は得られていない。

このように、化合物 (I) が結晶体で得られていないことから、工業的規模での製造上、取り扱いが不便であり、大量のシリカゲルカラム精製の過程も経るためコスト的にも高価であり、さらに純度も低く、次工程以降の収率、純度にも影響していた。

## 【0011】

【非特許文献 1】 J. Med. Chem., 30, 871 (1987)

【非特許文献 2】 J. Antibiotics, 41, 780 (1988)

【特許文献 1】 W096/28455

【特許文献 2】 W001/53305

## 【0012】

【発明が解決しようとする課題】

以上のように、2-置換-1βメチルカルバペネム化合物の工業規模での製造を考えた場合、各工程で生成する化合物の純度が高く、取り扱いやすい結晶状態にて単離、精製されるのが好ましいにもかかわらず、重要中間体である化合物 (I) の結晶化は試みられていなかった。

そこで発明者らはこれらの問題点を解決すべく、鋭意検討を行った結果、化合物 (I) の結晶体を得ることに成功した。

本発明者らは、結晶体である化合物（I）が、工業的規模での製造において取り扱いやすく、また純度もよく、後の製造工程も収率が向上すること、及びカルバペネムの中間体としてきわめて有用であることを見出し本発明を完成した。

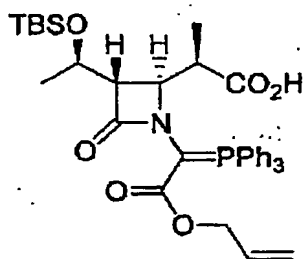
## 【0013】

【課題を解決するための手段】 本発明は、

(1) 次式（I）：

## 【0014】

## 【化6】



(I)

（式中、TBSはt-ブチルジメチルシリル基を表し、Phはフェニル基を表す）の構造を示す化合物の結晶、

(2) 粉末X線回折による回折パターンを示す請求項1に記載の結晶、に関する

。

## 【0015】

本発明の結晶は、その内部構造が三次元的に構成原子の規則正しい繰り返りで出来ている固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体とは区別される。

同じ化合物の結晶であっても、結晶化の条件によって複数の異なる内部構造及び物理化学的性質を有する結晶（結晶多形）が生成することがあるが、本発明の結晶はこれらの結晶多形のいずれであってもよく、2以上結晶多形の混合物であってもよい。

また、化合物（I）は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合がある。また、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合もあるが、そのような水和物または溶媒和物も本化合物（I



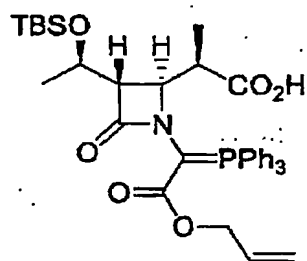
）に包括される。このような水和物及び溶媒和物としては、水和物、エタノール和物、酢酸エチル和物等が挙げられる。

# 【0016】

次式（I）の構造を示す化合物の結晶は、偏光顕微鏡による観察、及び粉末X線結晶回折分析によって結晶形態であることを確認することが出来る。

# 【0017】

## 【化7】



(I)

# 【0018】

粉末X線結晶回折分析の結果は以下の通りである。

装置：RINT2100（理学電気株式会社製）

測定条件：X線：CuK $\alpha$ <sub>1</sub>、管電圧：40kV、管電流：40mA、スキャンステップ：0.02°、スキャンスピード：4°/min、走査軸：2 $\theta$ / $\theta$ 、発散スリット：1°、散乱スリット：1°、受光スリット：0.3mm、走査範囲：2 $\theta$  = 3～40°

回折角（2 $\theta$ ）：10.2±0.1°、11.7±0.1°、11.9±0.1°、17.0±0.1°、21.5±0.1° に特徴的なピークを示した。

# 【0019】

## 【発明の実施の形態】

以下本発明を実施例によりさらに説明する。

# 【0020】

## 【実施例】

実施例1 化合物（I）の合成および結晶化法

（3S, 4S）-3- [（1R）-1-（t-ブチルジメチルシリルオキシ

）エチル] - 4 - [ (1 R) - 1 - カルボキシエチル] - 2 - アゼチジノン 90 . 4 g (0. 30 mol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 450 mL 溶液に、t - ブチルジメチルシリルクロライド 49. 74 g (0. 33 mol) とイミダゾール 22. 47 g (0. 33 mol) を続けて加えた後、アルゴン雰囲気下、50℃にて4時間攪拌した。溶媒を浴温30℃にて減圧溜去した。得られた残渣を石油エーテル1. 5 L に溶解し、水0. 4 L で洗浄した後、水相から石油エーテル0. 4 L で抽出し、有機相を合わせた。冷1 N 塩酸0. 33 L、冷5%重曹水0. 5 L × 2、飽和食塩水0. 4 L で続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去することにより、TBSエステル体117. 6 g の固体を得る (収率94. 3%)。得られたTBSエステル体のうち102. 9 g (0. 25 mol) を乾燥トルエン1. 25 L に溶解した液に、グリオキシル酸アリル - 水和物 42. 9 g (0. 325 mol) を加え、Dean - Stark 装置を用い、発生する水を除きながら、加熱還流を10時間行なった後、溶媒を減圧溜去した。得られた粘稠体を乾燥テトラヒドロフラン0. 8 L に溶解した液を - 40℃に冷却した後、2, 6 - ールチジン 48. 2 g (0. 45 mol) と塩化チオニル 53. 5 g (0. 45 mol) を内温 - 25℃以下で続けて滴下した。 - 20℃にて1. 5時間攪拌した後、不溶分を濾去した。濾液の溶媒を減圧溜去した後、乾燥酢酸エチル1 L を加え、生じた不溶分を濾去し、濾液の溶媒を減圧溜去した。得られた褐色オイルをDMF 0. 35 L に溶解した液に、トリフェニルフォスフィン 118 g (0. 45 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去した後、酢酸エチル1. 5 L を加えて溶解し、0. 25 M リン酸バッファー (pH 6. 9) 1 L × 2、飽和食塩水1 L で続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を減圧溜去することにより得られた褐色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 (球状) (関東化学株式会社製) 1. 5 kg、クロロホルム：酢酸エチル = 5 : 1) で精製することにより、化合物 (I) 99. 3 g (収率71. 7%) を微黄色粘稠体として得た。

上記で得られた微黄色粘稠体の一部をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、n - ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、

溶媒を溜去して得られた粗精製物を少量の酢酸エチルに溶解し、*n*-ヘキサンを加えることにより化合物 (I) の種結晶を得た。

別途上記の合成法で調製した化合物 (I) 粗結晶 1.367 kg に酢酸エチル 2.9 L を加え、攪拌下、40℃ に加温することにより溶解した後、*n*-ヘキサン 3.9 L を徐々に加える。結晶が生じてきたら氷水浴につけ、ゆっくりと攪拌下一晩熟成する。ガラスフィルターで濾取し、*n*-ヘキサン 1 L ずつ 3 回洗浄後、棚温 30℃ にて一晩減圧乾燥することにより、化合物 (I) 無色結晶 1.232 kg を得た。

#### 【0021】

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.14 (3H, s), -0.07 (3H, s), 0.81 (9H, s), 0.98 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.14 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.26-2.36 (1H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 4.15-4.29 (2H, m), 4.60-4.76 (2H, m), 5.10-5.24 (1H, m), 7.50-7.57 (6H, m), 7.61-7.68 (3H, m), 7.71-7.79 (6H, m)

MS (SIMS):  $m/z = 660$  ( $M^{+}+1$ )

#### 【0022】

##### 実施例 2 蒸気拡散法による結晶化とその粉末 X 線回折測定

実施例 1 に従って合成した化合物 (I) 粗結晶 2.5 g を 20 mL ビーカーに入れ、酢酸エチル 15 mL を加え溶解した。*n*-ヘキサン 50 mL が入った 300 mL ビーカー内に、粗結晶の酢酸エチル溶液が入っている 20 mL ビーカーを開放のまま置き、300 mL ビーカーの口にアルミホイルを被せ、室温で 4 日間放置した。濾取、乾燥することにより、無色板状晶を得た。

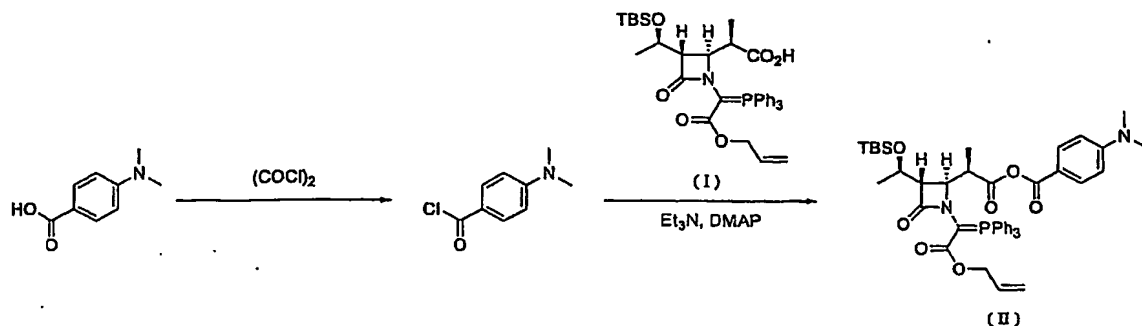
上記で得られた結晶は、回折角 ( $2\theta$ ):  $10.2 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.1^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.1^\circ$ 、 $21.5 \pm 0.1^\circ$  に特徴的な回折ピークを示した。

#### 【0023】

試験例 1 (化合物 (I) の非晶体を原料に用いた混合酸無水物 (II) の製造: スキーム 4 記載の第一工程、スキーム 5)

#### 【0024】

## 【化8】



スキーム5

## 【0025】

N,N-ジメチルアミノ安息香酸371.7gに乾燥塩化メチレン3.0Lを加えた懸濁液に塩化オキサリル375gを加えた後、オイルバスに漬け内温が40℃前後となるようにコントロールしながら3時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、減圧乾燥することにより、N,N-ジメチルアミノ安息香酸クロライド粗精製物を得る。乾燥塩化メチレン3.1Lを加えて溶解した液に、化合物(I) (非晶体) 1.338kgを乾燥塩化メチレン3.1Lに溶解した液を加えた後、4-N,N-ジメチルアミノピリジン12.5gとトリエチルアミン526gを加え、室温で1.5時間攪拌した。塩化メチレン10.8Lで希釈した後、25%食塩水5.4L、1N塩酸2.7Lと25%食塩水2.7Lの混液、1N塩酸0.4Lと25%食塩水5.4Lの混液、1N水酸化ナトリウム水溶液0.21Lと25%食塩水5.4Lの混液で順に洗浄後、無水硫酸マグネシウム510gを加え乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を減圧溜去することにより、目的の混合酸無水物(II) 1.729kgを得た。収率78.0%、純度74.5%。

## 【0026】

試験例2 (化合物(I)の結晶体を原料に用いた混合酸無水物(II)の製造: スキーム4記載の第一工程、スキーム5)

N,N-ジメチルアミノ安息香酸358gに乾燥塩化メチレン3.6Lを加えた懸濁液に塩化オキサリル371gを加えた後、オイルバスに漬け内温が40℃前後となるようにコントロールしながら2.5時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、減圧乾燥することにより、N,N-ジメチルアミノ安息香酸クロライド粗精製

物を得る。乾燥塩化メチレン 3.3 L を加えて溶解した液に、化合物 (I) (結晶体) 1.222 kg を乾燥塩化メチレン 2.4 L に溶解した液を加えた後、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 12 g とトリエチルアミン 461 g を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。塩化メチレン 10.4 L で希釈した後、25% 食塩水 5.2 L、1 N 塩酸 7.1 L と 25% 食塩水 2.6 L の混液、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.65 L と 25% 食塩水 5.2 L の混液で順に洗浄後、無水硫酸マグネシウム 382 g を加え乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を減圧溜去することにより、目的の混合酸無水物 (II) 1.545 kg を得た。収率 93.0%、純度 90.0%。

以上の様に、化合物 (I) の結晶体を用いた反応の方が、化合物 (I) の非晶質を用いた反応に比べ、収率、純度ともに向上した。

#### 【0027】

##### 【発明の効果】

優れた抗菌活性を有する、カルバペネム化合物を簡便かつ、収率よく製造する為の合成中間体、式 (I) で示される化合物を結晶体で提供することにより、工業的規模での製造において、それ自身の合成、単離、精製が容易、簡略化でき、さらに、各工程で生成する化合物の純度、収率の向上にもつながり、カルバペネム化合物の効率的な製造が可能となる。

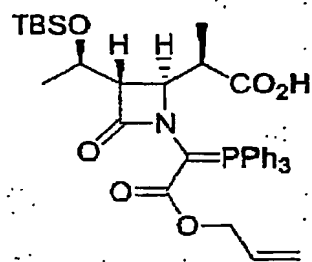
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 優れた抗菌活性を有する、カルバペネム化合物を簡便かつ、収率よく製造する為の合成中間体を提供する。

【解決手段】 式 (I) の構造を示すカルバペネム中間体を、結晶体で提供することにより、工業的規模での製造において、それ自身の合成、単離、精製が容易、簡略化できるとともに、その後の各工程において生成する化合物の純度、および、収率の向上にもつながり、カルバペネム化合物の効率的な製造が可能となる。

## 【化1】



(I)

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 7 2 7 2 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 0 9 1 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名 明治製菓株式会社